

- carotenoid accumulation in a unicellular chlorophyte [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998, 95(19): 11482-11488
- [8] Concepcion R. Genetic evidence of branching in the isoprenoid pathway for the production of isopentenyl diphosphate and dimethylallyl diphosphate in *Escherichia coli* [J]. *FEBS Lett*, 2000, 473(3): 328-332
- [9] Choi D, Ward B L, Bostock R M. Differential induction and suppression of potato 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase genes in response to *Phytophthora infestans* and to its elicitor arachidonic acid [J]. *Plant Cell*, 1992, 4(10): 1333-1344
- [10] Wang G Y, Keasling J D. Amplification of HM G-CoA reductase production enhances carotenoid accumulation in *Neurospora crassa* [J]. *Metab Eng*, 2002, 4(3): 193-201
- [11] 孙彬贤, 翁颖琦, 刘 涤, 等. 代谢中间产物和诱导子对南方红豆杉培养细胞生长和紫杉醇含量的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(3): 54-56
- [12] Jung J D, Park H W, Hahn Y, et al. Discovery of genes for ginsenoside biosynthesis by analysis of ginseng expressed sequence tags [J]. *Plant Cell Rep*, 2003, 22(3): 224-230
- [13] 邢朝斌, 王一曼, 陈正恒, 等. 三萜皂苷的生物合成 [J]. 生命的化学, 2005, 25(5): 420-422
- [14] 赵明文, 钟家禹, 王 南, 等. 鲨烯合酶的研究进展 [J]. 微生物学报, 2003, 43(5): 670-676
- [15] 彭 剑, 龚炳永. 角鲨烯环氧化酶抑制剂的研究进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 1998, 19(3): 177-183
- [16] Choid W, Jung J, Ha Y I, et al. Analysis of transcripts in methyl jasmonate-treated ginseng hairy roots to identify genes involved in the biosynthesis of ginsenosides and other secondary metabolites [J]. *Plant Cell Rep*, 2005, 23(8): 557-566
- [17] Suzuki H, Achnine L, Xu R, et al. A genomics approach to the early stages of triterpene saponin biosynthesis in *Medicago truncatula* [J]. *Plant J*, 2002, 32(6): 1033-1048
- [18] Hayashin, Huang P, Inoue K. Up regulation of soyasaponin biosynthesis by methyl jasmonate in cultured cells of *Glycyrrhiza glabra* [J]. *Plant Cell Physiol*, 2003, 44(4): 404-411
- [19] Kalb V F, Loper J C. Proteins from eight eukaryotic cytochrome P-450 families share a segmented region of sequence similarity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(19): 7221-7225
- [20] Durst F, Nelson D R. Diversity and evolution of plant P450 and P450 reductases [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 1995; 12(3-4): 189-206
- [21] Kurosawa Y, Takahara H, Shiraiwa M. UDP-glucuronic acid: soyasapogenol glucuronosyltransferase involved in saponin biosynthesis in germinating soybean seeds [J]. *Planta*, 2002, 215: 620-629

日本药品进口程序及相关要求

罗 辉¹, 于瑞钧², 宋立平³, 马 军⁴, 江永萍³, 东 红^{3*}

(1 天津中新药业药品营销公司, 天津 300457; 2 天津劳动和社会保障局, 天津 300040; 3 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂, 天津 300457; 4 莱生(天津)天然保健品开发有限公司, 天津 301700)

摘 要: 日本是我国中药出口的第一大市场, 并且在将我国中医药推向国际市场方面, 日本也是首要选择的市場。通过对日本药品进口程序、各种申请及要求提交的资料进行介绍, 以期对我国药品出口日本有所裨益, 使中药能被接受认可。

关键词: 日本; 药品; 进口程序

中图分类号: R956

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)02-0330-04

日本是我国的近邻, 历史上深受中国文化的影响, 是中国中药出口的第一大市场, 并且在将我国中医药推向国际市场方面, 日本也是首要选择的市場。

中成药进入日本市场, 如果在日本厚生省规定的药局方中的汉方药 210 种处方之内, 则较易被批准, 如属新增的品种还要进行药理及临床复核试验, 审查期少则 10 个月, 多则几年, 费用上千万日元, 一经获准, 质量方面则按申报标准严格把关执行。

曾对日本汉方药注册进行过简要介绍^[1], 下面就日本药品进口程序及相关要求加以详细介绍, 以便国内企业开拓日本市场及医药界人士加以了解、借鉴。

1 外国生产企业的各种申请

1.1 外国生产企业的认定申请: 所谓外国生产企业即是指在外国想生产出口到日本的医药品的企业, 和日本国内生产企业一样需要厚生劳动大臣的批准。认定申请前, 外国生产

企业以及生产场所必须根据别纸样式 1 业者编码登记票进行登记。认定申请时, 根据施行规则样式第十六(二)向机构提出认定调查申请书。注意必须在生产销售批准申请之前申请认定。申请手续、申请书的记载方法、提交资料见表 1。

1.2 外国生产企业认定区分变更/追加变更: 认定区分追加申请是指外国生产企业取得认定后, 重新追加其他认定区分的申请; 认定区分变更申请是指废止已认定区分的同时, 重新追加其他认定区分的申请。申请手续、申请书的记载方法、提交资料见表 1。

1.3 外国生产企业的认定更新申请: 外国生产企业的认定有效期为 5 年, 如果到期不更新则自动失效。申请手续、申请书的记载方法、提交资料见表 1。

1.4 外国生产企业的其他申请: 关于外国生产企业认定的其他申请如变更申请、休止、废止、再开申请、许可证的再交付申请等按照日本国内生产企业的各申请的规定执行。

表 1 认定申请、变更申请、更新申请手续

Table 1 Procedures of qualification, change, and updating application

申请名称	申请手续	申请书的记载方法	提交资料
外国生产企业的认定申请	样式: 根据施行规则规定的样式第十八 注册费: 实地 223 300 日元+ 旅费: 书面 148 100 日元 提交部门: 经由机构提交给厚生劳动大臣 提交份数: 2 份	同日本生产企业	申请者不是精神患者或吸毒者的医师诊断书; 生产场所负责人履历; 关于生产场所构造设备的材料; 生产放射性医药品的, 记载放射性医药品种类以及为了处理放射性医药品的必要设备的概要资料; 外国生产企业在日本获得生产销售许可、生产许可、生产销售认证的证书复印件; 关于生产品种一览表以及生产工艺资料; 代理申请的, 提交申请者和代理者的合同书复印件或委托书
外国生产企业的认定区分变更/追加变更	样式: 根据施行规则规定的样式第二十一 注册费: 追加(实地) 154 600 日元+ 旅费: 追加(书面) 129 700 日元 变更(实地) 84 000 日元+ 旅费: 变更(书面) 59 100 日元 提交部门: 经由机构提交给厚生劳动大臣 提交份数: 2 份	同日本生产企业	认定证: 关于变更或追加的生产品种一览表以及生产工艺资料; 关于想变更或追加认定区分的生产场所构造设备资料。
外国生产企业的认定更新申请	样式: 根据施行规则规定的样式第二十 注册费: 实地 84 000 日元+ 旅费: 书面 59 100 日元 提交部门: 经由机构提交给厚生劳动大臣 提交份数: 2 份	同日本生产企业	提交资料: 认定证

2 外国特例批准生产医药品的生产销售批准申请

外国特例批准是指药事法第 14 条第 1 项规定的需要批准的医药品出口到日本, 在外国, 由其生产者申请时, 按品种, 让选拔的生产销售企业生产销售的批准。外国特例批准取得者为了在国内采取必要措施防止保健卫生方面的危害, 必须对取得医药品生产销售许可企业进行选拔, 选拔的医药品生产销售企业可以进行批准品种的生产销售, 并由选拔的生产销售企业向厚生劳动大臣办理申请、申报、报告、提交以及其他手续。

外国特例批准申请书在通常的生产销售批准申请书基础上还要提供的资料包括申请人为法人时, 证明是法人的资料; 申请人被取消的批准全部或一部分是否到 3 年的资料; 证明选拔生产销售企业的资料; 选拔生产销售企业的生产销售许可证副本; 进行为了防止危及国民生命安全以及健康而急需的医药品或根据 2004 年法律第 112 号《关于在武力攻击事态等时为了保护国民的法律》第 92 条规定的为了保证对受到武力攻击的避难住民的医疗保障而允许进口的医药品申请时, 要提供在外国(在确保医药品质量、有效性以及安全性的基础上, 具有和日本同等标准的医药品生产销售批准制度) 销售、授予以及以销售或授予为目的贮藏、陈列的被公认的医药品资料以及其他必要的资料。

外国特例批准取得者在通常的生产销售批准取得者开展的业务基础上, 开展的业务还包括以下几方面。

2.1 情报的提供: 外国特例批准取得者对选拔的生产销售企业必须提供情报, 如关于批准品种被批准的事项以及有变更时被变更的事项以及变更理由; 在申请批准时提交的资料复印件、再审查申请时提交的资料复印件以及再评价申请时提交的资料复印件; 关于使用效果的调查结果报告给厚生劳动大臣或机构的情况; 直接接触的容器变更时, 其变更理由; 提交文件等记载事项发生变更的理由; 根据厚生劳动大臣的

要求向厚生劳动大臣报告的事项以及选拔的生产销售企业为了开展业务的必要情报等。

2.2 变更的申请: 外国特例批准取得者变更选拔的生产销售企业、选拔生产销售企业的名称或地址、生产销售许可的种类以及许可号时, 根据施行规则规定的样式第五十四, 必须在 30 个工作日之内向厚生劳动大臣申报。外国特例批准取得者变更姓名或住址、开展其业务的负责人、生产批准品种的生产场所或名称时, 根据施行规则规定的样式第五十四, 必须在 30 个工作日之内经由选拔的生产销售企业所在地的都道府县知事, 向厚生劳动大臣申报。

2.3 与选拔生产销售企业变更有关的记录等的交接: 选拔的生产销售企业变更时, 以下记录也必须随之变更, 包括选拔的生产销售企业业务记录; 记载外国特例批准取得者获得批准的文件, 批准申请、再审查申请、再评价申请时提交的资料复印件, 记载的报告给厚生劳动大臣或机构的使用结果调查报告、关于生物制品的感染症定期报告以及根据厚生劳动大臣要求提交的报告; 报告给厚生劳动大臣或机构的副作用等的根据资料; 上述 2.1 项情报的提供; 关于质量管理业务的资料; 关于生产销售后安全管理业务的资料。

2.4 资料保存: 关于外国特例批准取得者业务的账簿, 从最终记载日起必须保存 3 年; 外国特例批准取得者的申请资料从报告给厚生劳动大臣之日起必须保存 5 年。

选拔的生产销售企业必须遵守的事项包括记录与选拔生产销售企业有关的业务, 并且从最终记载日起保存 5 年; 外国特例批准取得者记载获得批准的文件, 批准申请、再审查申请、再评价申请时提交的资料复印件, 记载的报告给厚生劳动大臣或机构的使用结果调查报告、关于生物制品的感染症定期报告以及根据厚生劳动大臣要求提交的报告, 报告给厚生劳动大臣或机构的副作用等的根据资料, 从不利用起保存 5 年。

3 医药品进口

3.1 医药品进口通关手续: 见图 1。

3.2 办理进口手续时必须提交的资料: 见表 2。其中, ◎表示提交 2 份, ○表示提交 1 份或出示, ○* 表示必要时提交。

1* 用于多个临床试验的, 进口时, 代替治疗试验计划书, 提交显示进口数量计算根据的治疗试验计划申请书; 2* 商品说明书也可以代替试验研究计划书; 3* 即培训计划书。另外, 出示可以确认批准申请中的资料。

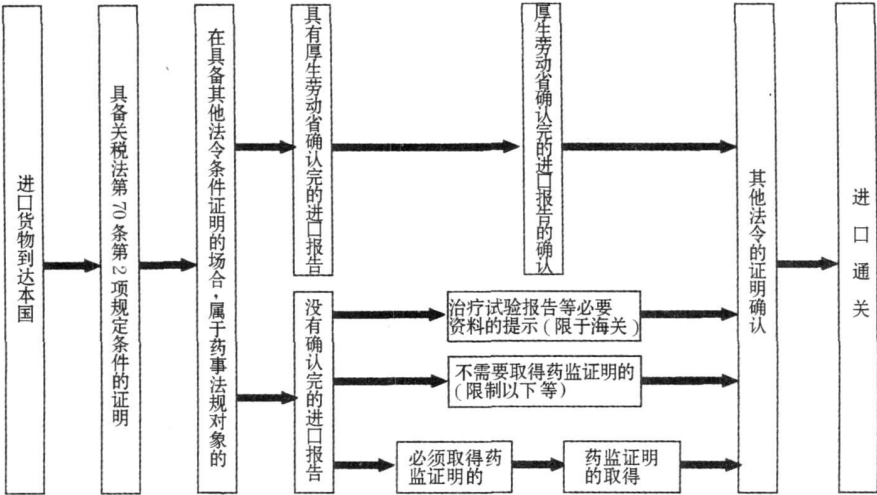


图 1 日本医药品进口通关手续

Fig. 1 Procedures of import customs clearance of pharmaceuticals in Japan

表 2 日本办理进口手续提交的资料

Table 2 Documents submitted for dealing with import formalities in Japan

		提交的资料名														其 他				
		样 式 号 码																		
		第 1 号 进口报告书	第 2 号 念书	第 3 号 念书	第 4 号 治疗试验计划书	第 5 号 试验研究计划书	第 6 号 商品说明书	发货单复印件	A W B 或 B / L 复印件	出口时的发货单复印件	出口时的 A W B 或 B / L 复印件	出口申报书复印件	医师处方复印件	医师等的批准书复印件	必要理由说明书	使用说明书	提 示			
																治疗试验计划批准书 (副本)	医药品等生产企业许可证复印件	医药品等生产企业许可证复印件	医药品等生产企业许可证复印件	生产销售 (或生产) 用医药品进口批准书
办理进口手续时的各种情况																				
(1) 有进口报告の場合								○	○								○	○	○	○
(2) 无进口报告の場合	1) 不需要药监证明	限制以下																		
	2) 治疗试验计划书提交完の場合	限于海关						○	○							1*				
	3) 治疗试验计划书提交完の場合	① 企业主体	◎	○	1*	○		○	○											
	4) 治疗试验计划书提交完の場合	② 医师主体	◎	○	1*	○		○	○											
	5) 治疗试验计划书提交完の場合	③ 试验研究、公司样品	◎	○		2*			○	○										
	6) 治疗试验计划书提交完の場合	④ 公司职员培训用	◎	○		3*			○	○										
	7) 治疗试验计划书提交完の場合	⑤ 个人用	◎	○			○	○	○			○								
	8) 治疗试验计划书提交完の場合	⑥ 医疗从业者个人用	◎				○	○	○				○	○						
	9) 治疗试验计划书提交完の場合	⑦ 再次进口品种	◎		○			○	○	○	○	○						○	○	○
	10) 治疗试验计划书提交完の場合	⑧ 自家消费用	◎	○				○	○	○						○		○	○	

4 关于麻醉药品以及精神药品的进口

2000 年 12 月 28 日付医药麻地 2486 号麻药科长通知的规定。

执行麻醉药品以及精神药品取缔法、同法施行令、同法施行规则以及 1990 年 8 月 22 日付药发第 852 号药务局长通知和

5 结语

日本的药品进口规定不代表世界, 但是从一个侧面反映

了国外对中药的认识,也有其科学的方面,只有从国外的视角来重新了解中药,认识中药,以西方国家发展医药的方式来解释有传统特色的中医中药理论,使中药为他们所接受认可,符合其对药品进口的要求,才能真正的实现中药现代化、

国际化。

参考文献:

- [1] 宋立平,金兆祥,徐晓阳,等.日本汉方药注册介绍[J].中草药,2008,39(11):附1-附5

人参皂苷的药动学研究进展

韩冬¹,张铁军²,唐铖³,田成旺^{2*}

(1 天津中医药大学,天津 300193; 2 天津药物研究院,天津 300193; 3 天津医科大学,天津 300070)

摘要:综述了人参皂苷的药动学研究进展,分别介绍了人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rg₂、人参皂苷 Rg₃、人参皂苷 Rh₂ 的药物动力学的研究和人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rg₂、人参皂苷 Rg₃ 的代谢研究,并对人参的药动学进行了展望。

关键词:人参;人参皂苷;药物动力学

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)02-附1-03

人参是五加科(Araliaceae)人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的干燥根,具有大补元气、补脾益肺、生津、安神益智等功效。在我国是最常用的药物之一,并有很好的临床疗效。人参中含有多种类型的化学成分^[1],如皂苷类、挥发油类、多糖类、氨基酸和多肽类、微量元素等,其中人参皂苷是主要的活性成分。人参皂苷属于三萜类皂苷,目前可分为3类:一类为原人参二醇型,主要有人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Re、Rd、Rh₂ 等;二类为原人参三醇型,有人参皂苷 Re、Rf、Rg₁、Rg₂、Rh₁ 等;三类为齐墩果酸型,有人参皂苷 Ro、Rh₃、Ri、F₄ 等。近年来,对于人参化学成分的药动学的研究成为热点,本文对人参皂苷的药动学、代谢研究进展进行综述。

1 人参皂苷药动学研究

1.1 人参皂苷 Rb₁: Odani 等^[2] 给大鼠 iv 人参皂苷 Rb₁ 5 mg/kg, 5 min 后在肾、心、肝中的分布量分别为(9.0±1.6)、(5.3±0.9)、(2.9±0.6) μg/g; 肺中分布量为(3.3±0.5) μg/g, 在30~60 min 达最大,为5.0 μg/g; 脑中和脾中分布量低于0.5 μg/g, 5 min 后检测不到人参皂苷 Rb₁ 的存在。给药后48 h内,大部分人参皂苷 Rb₁ 在尿中排泄掉,几乎不经胆汁排泄。测得人参皂苷 Rb₁ 的动力学特点符合两室模型, $t_{1/2(\alpha)}$ = 11.6 min, $t_{1/2(\beta)}$ = 14.5 h。

1.2 人参皂苷 Rb₂: Takino 等^[3] 给大鼠 ig 人参皂苷 Rb₂ [12-³H] 100 mg/kg, 结果 t_{max} = 12 h, C_{max} = 3.55 μg/mL。在肝、肾、肺、心、脾、脑等组织中广泛分布,肝中分布量最大,其次为肾。给药后24 h,尿和粪便的排泄率为给药量的2.3%和84.3%,48 h后为3.0%和87.3%。由于采用放射性分析法,所以放射性包括了人参皂苷 Rb₂ 原型药物和代谢产物的放射性。

1.3 人参皂苷 Re: 彭纓等^[4] 研究了人参皂苷 Re 在大鼠体内的经时过程并计算药动学参数,采用 HPLC 法测定大鼠 iv 给药后血浆中人参皂苷 Re 的血药质量浓度,用 3P87 药

动学程序求算其药动学参数。结果3种不同剂量(20、30、40 mg/kg)的人参皂苷 Re, 药动学特点均成双隔室模型, $t_{1/2(\alpha)}$ 分别为6.505、6.817、4.499 min, $t_{1/2(\beta)}$ 分别为28.96、30.49、27.57 min, AUC 分别为599.31、1025.65、1415.7 mg·min/L。结果表明主要动力学参数十分相近,且 AUC 随剂量增加而成比例增加,说明在此剂量范围内人参皂苷 Re 的消除为线性动力学。

1.4 人参皂苷 Rg₁: Odani 等^[5] 采用 TLC 法对人参皂苷 Rg₁ 在大鼠体内的药动学进行了研究。大鼠 ig 人参皂苷 Rg₁ 100 mg/kg, 于给药后15 min 检测到血浆中含有 Rg₁, 并于30 min 达到峰值(0.9 μg/mL), 6 h 后检测不到。在胃和小肠,15 min 后仍有(42.3±1.6)% 和(35.6±4.3)% 的 Rg₁; 30 min 后,大部分的 Rg₁ 推进到了小肠,此时,大肠中有(56.7±5)% 的 Rg₁。大鼠 iv 人参皂苷 Rg₁ 5 mg/kg, 2 min 时的血药质量浓度为(8.9±1.0) μg/mL, 60 min 后检测不到,其口服生物利用度仅有1.9%。霍玉书等^[6] 给小鼠 iv ³H-Rg₁ 后,证明其药动学呈三室模型, $t_{1/2(\alpha)}$ 为0.07 h, $t_{1/2(\beta)}$ 为0.87 h, $t_{1/2(\gamma)}$ 为25 h。生物利用度为49%,比前者报道的要高。原因主要是氚标记法测定的是原形药物和代谢物的总浓度,而 TLC 法只测定原形药物,所以氚标记法测得生物利用度较高。但是 Rg₁ 生物利用度确实较低是事实。

1.5 人参皂苷 Rg₂: 用 HPLC 法对人参皂苷 Rg₂ 在大鼠体内的药动学进行研究,结果表明人参皂苷 Rg₂ 在大鼠体内的分布呈开放的二房室模型, $t_{1/2\alpha}$ = 4.8 min, $t_{1/2\beta}$ = 10.8 min, 给药40 min 时血清中测不到人参皂苷 Rg₂。人参皂苷 Rg₂ 在肝肾中分布较多,在心脑中没有分布。该药的原形药物经胆汁排泄较多,3 h 累积排泄量为给药量的30.4%; 经肾排泄极少,12 h 累积排泄量为给药量的2.7%。提示该药进入人体内绝大部分被代谢^[7]。

1.6 人参皂苷 Rg₃: 庞焕等^[8] 研究 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 人